



BN

② BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

② Offenlegungsschrift
② DE 197 26 627 A 1

② Aktenzeichen: 197 26 627.4
② Anmeldetag: 17. 6. 97
④ Offenlegungstag: 24. 12. 98

② Int. Cl. 5:
C 07 D 319/08

C 07 D 417/08
C 07 D 493/04
C 07 C 59/215
C 07 C 317/48
C 07 F 7/08
C 07 C 49/255
// (C07D 417/08,
303;12,277;24)A01N
43/90,A61K 31/425,
C07C 69/712,43/23,
47/277,49/225

DE 197 26 627 A 1

② Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

② Erfinder:
Mulzer, Johann, Prof. Dr., Wien, AT; Mantoulidis,
Andreas, Dipl.-Chem., ZZ

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingesetzten Unterlagen entnommen

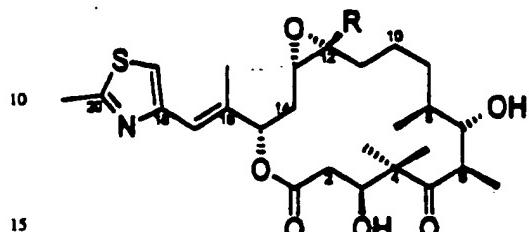
- ④ Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon
⑤ Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon A, Epothilon B oder deren Derivaten.

DE 197 26 627 A 1

DE 197 26 627 A 1

Beschreibung

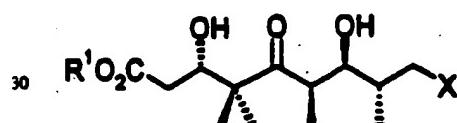
Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon A, Epothilon B oder deren Derivaten. Es ist bekannt, daß die Naturstoffe Epothilon A ($R = H$) und Epothilon B ($R = \text{Methyl}$)



$$R = H, CH_3$$

- fungizid und cytotoxisch wirken (DE 41 38 042 C2). Nach Hinweisen für eine in vitro Aktivität gegen Brust- und Darmtumorzelllinien erscheint diese Verbindungsklasse in besonderem Maße interessant für die Entwicklung eines Arzneimittels. Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich daher mit der Synthese dieser makrocyclischen Verbindungen. Jede Arbeitsgruppe geht von anderen Bruchstücken des Makrocycles aus, um die gewünschten Naturstoffe zu synthetisieren. Es bestand daher die Aufgabe, geeignete Bruchstücke vor allem diastereomerenrein bereitzuzulassen, aus denen sich Epothilon A und Epothilon B und deren Derivate herstellen lassen.

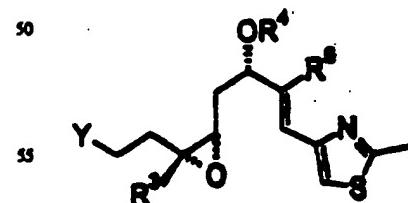
Es wurde nun gefunden, daß die Zwischenstufen der allgemeinen Formel I



39 worin R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, oder ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest und X OH Halogen, -SO₂-Ph, -SO₂-B oder



mit
 45 R^2 in der Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl,
 B in der Bedeutung von C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkyl und
 n in der Bedeutung von 0 oder 1 bedeuten,
 und II



60 worin
 Y OH, Brom, Iod
 R¹ Wasserstoff oder Methyl,
 R⁴ eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe und
 R⁵ C₁-C₆-Alkyl sein können,
 65 geeignet sind für die Synthese von Epothilon A und Epothilon B und deren Derivaten.
 Die Esterguppen R¹ können beliebig gewählt werden. Speziell, unter milden Reaktionsbedingungen entfernbare
 Ester wie zum Beispiel der tert.Butylester sind bevorzugt.

DE 197 26 627 A 1

C₁-C₆-Alkyl bedeutet geradkettige oder verzweigte Alkyreste wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl.

Als substituierter Benzylrest R¹ kommen z. B. p-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl in Frage.

Halogens bedeutet Fluor, Chlor, Brom, Jod, wobei Brom und Jod bevorzugt sind.

Der Phenylring des Phenylsulfonrestes in der Bedeutung von X kann gegebenenfalls beliebige Substituenten tragen zum Beispiel CH₃, CF₃.

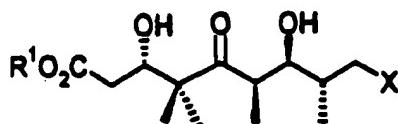
Unter C₁-C₆-Perfluoralkyl sind geradkettige oder verzweigte vollständig fluorierte Alkyreste wie zum Beispiel CF₃, C₂F₅, C₃F₇, C₄F₉ zu verstehen.

Unter einer beliebigen chelatisierungsfähigen Schutzgruppe R⁴ und R⁷ sind zum Beispiel p-Methoxybenzyl, Trimethylsilyl, Tri-isopropylsilyl (TIPS) oder andere Silylether, sowie Benzyl, Tetrahydropyranyl, Methoxymethyl, SEM, Benzoyl, Acetyl zu verstehen. Besitzen zwei nebeneinanderstehende Alkoholfunktionen den Rest R⁷ als Schutzgruppe, so kann dieser auch eine p-Methoxyphenylmethylengruppe sein, die an beide Sauerstoffatome gleichzeitig gebunden ist.

C₁-C₄-Alkyl bedeutet Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl.

Die Reste R⁸, R⁹, und R¹⁰ können gleich oder verschieden sein und C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl bedeuten.

Die Zwischenstufe der allgemeinen Formel I



kann diastereomerenrein hergestellt werden.

In Schema 1 ist die Herstellung beispielhaft für R¹ = Wasserstoff und X = OH dargestellt, wobei die Alkoholfunktionen des Endproduktes noch Schutzgruppen tragen, die nach bekannten Methoden abspalbar sind.

10

15

20

25

30

35

40

45

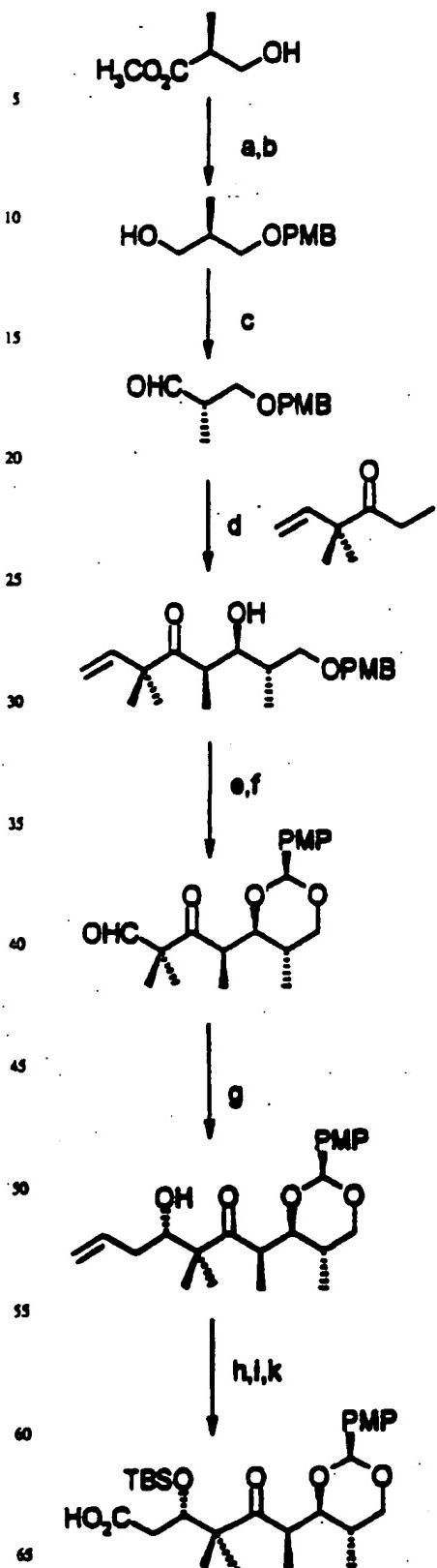
50

55

60

65

DE 197 26627 A 1



Die Herstellung der Verbindung der Formel I beginnt mit der Reduktion von Methyl-3-hydroxy-(2S)-methylpropio-

nat, das nach Schützen der Hydroxygruppe (a) mit p-Methoxy-benzyl-2,2,2-trichloracetimidat(PMBTCAI) mit Diisopropylaluminiumhydrid (b) zum Alkohol umgesetzt wird. Swern-Oxidation (c) führt zum Aldehyd, der ohne Reinigung weiter umgesetzt wird. Unter den üblichen Bedingungen wird von 2,2-Dimethyl-1-hexen-4-on bei -90°C innerhalb von 30 min. mit Lithiumdiisopropylamid (d) das Lithiumenoat erzeugt, zu dem der ungereinigte Aldehyd in Tetrahydrofuran langsam zugegeben wird. Die Syn-Aldol-Produkte entstehen als Diastereomerengemisch in einem Verhältnis von 79 : 21 und können aufgetrennt werden. Das eingesetzte Keton, 2,2-Dimethyl-1-hexen-4-on, wird leicht durch Reaktion der aus Prezylchlorid mit Magnesium erhaltenen Grignardverbindung mit Propionylchlorid erhalten. Die sekundäre Alkoholfunktion des Syn-Aldol-Hauptproduktes wird als Benzylidenacetal (e) geschützt. Dieses wird unter Zugabe von aktiviertem Molekulargitter und Dichlorticyanobenzochinon unter wasserfreien Bedingungen erhalten. Ozonolyse (f) der terminalen Vinylgruppe setzt den Aldehyd frei, der einer Allylborierung unterworfen wird, bei der nach oxidativer Aufarbeitung mit 5 Äquivalenten Natriumhydroperoxid (g) ein Diastereomerengemisch der beiden Alkohole im Verhältnis von 81 : 19 erhalten werden. Nach Diastereomerentrennung mit HPLC wird die Hydroxygruppe als Tertiärbutyldimethylsilylether durch Umsetzung mit Tertiärbutyldimethylsilyltriflat, 2,6-Lutidin bei 0°C in Methylenchlorid geschützt (h). Ozonolyse der Doppelbindung bei -78°C unter Aufwärmen auf Raumtemperatur in Methylenchlorid/Methanol 20 : 1 und Aufarbeitung mit Triphenylphosphin (i) und Pinnick-Oxidation des Aldehyds mit Natriumchlorit, Natriumdihydrogenphosphat, 2,3-dimethyl-but-2-en in 3 Stunden in Tertiärbutanol/Wasser-Gemisch (k) führt zur Carbonsäure. Es wird die Zwischenstufe der Formel I erhalten, worin zwei Hydroxygruppen als cyclisches Acetal und die α -Hydroxygruppe als tert.Butyldimethylsilylether geschützt sind. Beide Schutzgruppen lassen sich bei Bedarf auf literaturbekannte Weise entfernen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstände, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Präparative Methoden

Alle Umsetzungen metallorganischer Reagenzien und alle Reaktionen in absoluten Lösungsmitteln werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen werden vor Versuchsbeginn mehrmals im Ölumpenvakuum ausgeheizt und mit getrocknetem Argon der Firma Linde belüftet. Wenn nicht anders angegeben, werden sämtliche Reaktionsansätze magnetisch gerührt.

Methylenchlorid wird über eine basische Aluminiumoxidäule der Aktivitätsstufe I (Woelm) getrocknet. Diethylether wird nach Vortrocknung auf einer basischen Aluminiumoxidäule über eine 8 : 1 Natrium/Kalium-Legierung refluxiert bis zur stabilen Blaufärbung des Benzophenon-Indikators und vor der Verwendung frisch abdestilliert. Das Tetrahydrofuran (THF) wird über KOH vortrocknet, über eine mit basischem Aluminiumoxid beschickte Säule filtriert und anschließend über Kalium mit Triphenylmethan als Indikator destilliert.

Der Essigalurethylester (EE) wird nach Vortrocknung über Calciumchlorid ebenso wie Hexan (Hex) vor der Verwendung zur Stufenchromatographie am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Chromatographische Verfahren

Sämtliche Reaktionen werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgel-60-Alufolien mit UV-Indikator F₂₅₄ der Firma Merck verfolgt. Als Laufmittel werden zumeist Lösungsmittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) verwendet. Zum Sichtbarmachen nicht UV-aktiver Substanzen bewährt sich meist Anisaldehyd/Eisesig/Schwefelsäure (1 : 100 : 1) als Standard-Tauchreagens.

Die präparative Stufenchromatographie wird an Kieselgel-60 der Firma Merck (0,04–0,063 mm, 230–400 mesh) durchgeführt, wobei als Eluens Lösungsmittelgemische aus Hexan (Hex) und Essigalurethylester (EE) bzw. Diisopropylether dienen.

Im analytischen, wie auch im präparativen Maßstab werden die hochdruckflüssigkeitschromatographischen Trennungen (HPLC) auf Modulsystemen der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Säulen und Schreiber), Waters/Millipore (Injektionsystem U6K9) und Milton-Roy (Integrator CI-10) durchgeführt. Für die analytische HPLC wird zumeist eine Knauer-Säule (4 · 250 mm) mit 5 µm Nucleosil und für die präparative HPLC eine Säule (16 · 250 mm, 32 · 250 mm bzw. 64 · 300 mm) mit 7 µm oder 5 µm Nucleosil 50 verwendet.

Färbereagenzien

Färbereagens I (F I): 1 g Cer(IV)sulfat in 10 mL konz. Schwefelsäure und 90 mL Wasser liefert mit den meisten reduzierbaren Verbindungen intensiv blaue Farbreaktion beim Trocknen.

Färbereagens II (F II): Eine 10%ige ethanoliache Lösung von Molybdatophosphoritürte stellt ein weiteres Tauchreagens zum Nachweis ungesättigter und reduzierbarer Verbindungen dar. Im Unterschied zum Färbereagens I zeigt das Molybdat-Färbereagens, speziell auf einige Funktionalitäten entsprechend, ein breiteres Farbspektrum bei praktisch gleicher Zuverlässigkeit.

Färbereagens III (F III): 1 mL Anisaldehyd in 100 mL Ethanol und 2 mL konz. Schwefelsäure stellt ein äußerst empfindliches Färbereagens dar, daß zudem auch das wohl breiteste Farbspektrum zeigt.

Färbereagens IV (F IV): Das Vanillin-Tauchbadreagens ist ähnlich empfindlich, wie das Anisaldehyd-Färbereagens und zeigt wie dieses ein auffallend breites Farbspektrum.

Färbereagens V (F V): 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 25 mL Ethanol, 8 mL Wasser und 5 mL konz. Schwefelsäure stellt ein hervorragendes, selektiv schon ohne Erwärmung auf Aldehyde und etwas langsamer auf Ketone ansprechendes, Tauchreagens dar.

Färbereagens VI (F VI): Eine 0,5%ige wässrige Lösung von Kaliumpermanganat zeigt durch Entfärbung oxidierte Gruppen an, wobei ungesättigte, nicht aromatische Struktureinheiten spontan ohne Erwärmung reagieren.

DE 197 26 627 A 1

Spektroskopische Verfahren und allgemeine Analytik

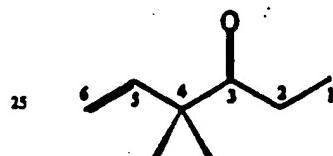
NMR-Spektroskopie

- 5 Die ^1H -NMR-Spektren werden mit einem AC 250, AM 270 oder AMX 500 Spektrometer der Firma Bruker mit den Substanzen als Lösung in deuterierten Lösungsmitteln und Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgt nach den Regeln erster Ordnung. Ist eine auftretende Signalmultiplizität damit nicht zu erklären, erfolgt die Angabe des beobachteten Liniensatzes. Zur Bestimmung der Stereochemie wird die NOE-Spektroskopie (Nuclear Overhauser Effect) verwendet.
- 10 Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppel-dublett),ddd (6-Liniensystem bei zwei gleichen Kopplungskonstanten bzw. ein 8-Liniensystem bei drei verschiedenen Kopplungskonstanten), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multiplett), mc (zentriertes Multiplett), br (breit) und v (verdecktes Signal).
- 15 Die ^{13}C -NMR-Spektren werden mit einem AC 250 der Firma Bruker mit CDCl_3 -Signal bei 77,0 ppm als internem Standard vermessen, wobei die Protonenresonanzen breitbandentkoppelt werden.

Herstellungsvorschrift 1

Darstellung von 4,4-Dimethyl-hex-5-en-3-on

20



30 Keton $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}$
M= 126.19 g/mol
C 76.1% H 11.2% O 12.7%

35 In einem Dreihalsrundkolben mit Innenthermometer und Teflon-Septum-Weiterleitung werden 17 g Magnesiumspäne in 100 mL abs. THF vorgelegt. Die Oberfläche des Mg wird durch einige Kristallchen Iod aktiviert und noch einige Tropfen Chloro-3-Methyl-But-2-en bei Raumtemperatur zugegeben.

Nach 10 min wird die Lösung auf -15°C abgekühlt und 27 mL 1-Chlor-3-methylbut-2-en (239 mmol) in 100 mL abs. THF über einen Zeitraum von etwa 4 h zugetropft.

Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 30 min nachgeführt. Die fertige Grignard-Lsg. wird vom Magnesiumrest abdekantierend in einen Tropftrichter des zweiten Reaktionsgefäßes durch Argonüberdruck transferiert. Nun wird die Grignard-Lösung zu 41,7 mL (476 mmol) Propenylurechlorid in 100 mL abs. THF bei -78°C über ca. 2 h zugetropft. Die wird Lösung auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, 1 h nachgeführt und schließlich auf 500 mL Eiswasser gegossen.

Die Phasen werden getrennt, die wässrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 600 mL 2M NaOH und 300 mL Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Entfernung des Solvens am Rotationsverdampfer wird das verbleibende Rohprodukt über eine Vigreux-Kolonne im Wasserstrahlvakuum bei ca. 35°C destilliert (Lit.: 73°C bei 40 Torr). Es wurden 22,45 g (74,6%) sauberes Produkt, als klare Lösung, erhalten.

50 ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3) für das Keton: δ in ppm =
1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-1); 1.23 (s, 6H, H-3); 2.49 (q, J = 14.5, 7.25 Hz, 2H, H-2); 5.10 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H, H-5);
5.16 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H, H-5); 5.93 (dd, J = 17.5, 10.6 Hz, 1H, H-4).

55 ^{13}C -NMR (62,5 MHz, CDCl_3): δ in ppm =
8.0; 23.4; 30.4; 50.5; 113.8; 142.6; 213.5.

IR (KBr-Pilze): ν in cm^{-1} =
3087 m; 2976 vs; 2938 s; 2879 m; 1840 w; 1712 vs; 1634 m; 1463 m; 1414 m; 1378 m; 1363 m; 1343 m; 1204 w; 1173 w;
1100 s; 1048 w; 1021 m; 1002 m; 972 m; 919 s; 823 w; 806 w; 681 m.

60 MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e =
127 [M+H]⁺; 126 [M⁺]; 90; 73; 70; 69; 57.

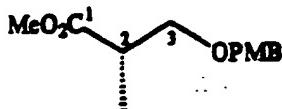
$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}$: (M= 126 g · mol⁻¹)

63

DE 197 26 627 A 1

Beispiel 1

Darstellung von (+)-(2S)-[3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-methyl] propansäure-methylester



R2-PMB C₁₃H₁₈O₄
M = 238.28 g/mol
C 65.5% H 7.6% O 26.9%

Zu 0.4 g (10 mmol; 60%ige Form) Natriumhydrid in 50 mL abs. Diethylether werden bei Raumtemperatur unter Argon langsam 13.8 g (100 mmol) para-Methoxybenzylalkohol in 30 mL abs. Diethylether gelöst, zugegeben und noch 30 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung gelblich einfärbt.

Die Reaktionsführung wird auf ca. -5°C abgekühlt und dann langsam mit 10.13 mL (100 mmol) Trichloracetomitril versetzt und über 4 h auf Raumtemperatur erwärmt gelassen, wobei sich die Lösung trüb orange-braun verfärbt. Die rohe Lösung wird am Rotationsverdampfer konzentriert, mit 100 mL einer Hex/MeOH-Lsg. (98 : 2) versetzt und die ausgefallenen Salze über eine Kieselgel/Celite beschichtete Fritte filtriert. Die Salze werden noch dreimal mit ca. 50 mL der Hex/MeOH-Lsg. nachgewaschen und eingetrocknet.

Zu einer Lösung des Rohimidans in 100 mL abs. CH₂Cl₂ werden 6.66 g (56.38 mmol) (S)-Racessäuremethylester gegeben und auf ca. -5°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden unter kräftigem Rütteln 5 Tropfen Trifluormethansulfonsäure (kat. Menge) vorsichtig zugetropft, wobei sofort Trichloracetimidatinalze auszufallen beginnen.

Die Lösung wird über Nacht aufstauen gelassen, die ausgefallenen Salze über eine Kieselgel/Celite beschichtete Fritte filtriert, die Salze noch mit 100 mL einer CH₂Cl₂/Hex-Lsg. (2 : 1) nachgewaschen und eingetrocknet.

Nach chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule wurden 12.64 g (94.2%) nur sehr leicht verunreinigtes Produktes erhalten.

R_f-Wert (Hex/EE = 3 : 1) = 0.56

F II (rotviolett);

F III (grau)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) von R2-PMB: δ in ppm =
1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃); 2.77 (tq, J = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 2-H); 3.45 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H, 3-H); 3.63 (dd, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H, 3-Hb); 3.69 (s, 1H, -CO₂CH₃); 3.80 (s, 3H, Ar-OCH₃); 4.45 (s, 2H, -CH₂-Ar); 6.87 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H, Ar-H); 7.24 (dt, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ in ppm =
13.9; 40.0; 51.6; 55.1; 71.5; 72.6; 113.6; 129.1; 130.1; 159.0; 175.2.

IR(KBr-Plättchen): ν in cm⁻¹ =
2951 m; 2906 m; 2860 m; 2838 m; 1738 vs; 1612 s; 1586 w; 1513 vs; 1462 m; 1436 m; 1363 m; 1302 m; 1248 vs; 1200 s;
1175 s; 1090 s; 1035 s; 996 w; 828 m; 759 w.

MS (EI, eV, 200°C): m/e =
238 [M⁺]; 137; 121; 109; 89; 87; 78; 77; 65; 59.

Drehwert: [α]_D²⁰ = + 8.4 (c = 1.49; CHCl₃)

C₁₃H₁₈O₄ (M = 238.28 g · mol⁻¹) EA:
ber.: C: 65.53% H: 7.61%
gef.: C: 65.26% H: 7.48%

5

10

15

25

35

40

45

50

55

60

65

DE 197 26 627 A 1

Beispiel 2

Darstellung von (+)-(2R)-{3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-methyl}propanol



10 R3-PMB C₁₂H₁₈O₃
M= 210.27 g/mol
C 68.5% H 8.6% O 22.8%

15 In 1 L abs. THF werden 12.64 g (53.08 mmol) R2-PMB bei -20°C vorgelegt. Nun werden langsam 132.7 mL (159.2 mmol) einer 1.2 M DIBAH in Toluol-Lsg. über einen Tropftrichter zugegeben, 1 h bei -20°C nachgerührt, auf Raumtemperatur erwärmt gelassen und bis zum vollständigen Umsatz weitergeführt.

Zum Reaktionsschluss werden 18 mL MeOH bei ca. -10°C sehr vorsichtig, langsam zugegeben. Um die Al-O-Bindung aufzubrechen werden anschließend 55 mL ges. NH₄Cl-Lsg. ebenfalls sehr vorsichtig zugetropft und die Lösung unter Rütteln mit dem KPG-Rührer über Nacht aufkochen gelassen.

20 In aller Regel erhält man bei dieser Aufarbeitung sehr gut filtrierbare, kristalline Aluminiumsalze. Nach Filtration und Entfernung des Solvens am Rotationsverdampfer wurden 8.44 g Rohprodukt erhalten. Das schon recht saubere Rohprodukt wird über eine 1 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule chromatographiert. Es wurden schließlich 7 g Reinprodukt (91.4%) erhalten.

25 R_f-Wert (Hex/EE = 3 : 1) = 0.23
F II (rotviolett);
F III (grün)

30 ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) von R3-PMB: δ in ppm =
0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-4); 2.04 (mc, 1H, H-3); 2.72 (br, 1H, H-1); 3.39 (dd, J = 8.1, 8.0 Hz, 1H, H-5); 3.51 (dd, J = 4.8,
4.7 Hz, 1H, H-3); 3.58 (mc, 2H, H-2); 3.80 (s, 3H, H-9); 4.44 (s, 2H, H-6); 6.88 (d(t), J = 8.7, (2.0) Hz, 2H, H-8); 7.24
(d(t), J = 8.7, (1.9) Hz, 2H, H-7).

35 ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ in ppm =
13.4; 35.4; 55.1; 67.5; 72.9; 74.8; 113.7; 129.1; 130.0; 159.1.

40 IR(KBr-Film): ν in cm⁻¹ =
3425 br; 2957 s; 2908 s; 2872 s; 2060 w; 1884 w; 1721 w; 1613 s; 1586 m; 1513 vs; 1464 m; 1363 m; 1302 m; 1248 vs;
1174 m; 1090 s; 1036 vs; 820 s; 757 w.

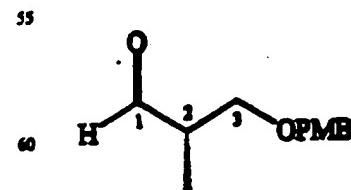
45 MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e =
210 [M⁺]; 137; 121; 109; 89; 78; 77; 55; 52; 51.

50 Drehwert: [α]_D²⁰ = +16.6 (c = 1.16; CHCl₃)

C₁₂H₁₈O₃; (M = 210.14 g · mol⁻¹) EA:
ber.: C: 68.55% H: 8.64%;
gef.: C: 68.27% H: 8.45%.

Beispiel 3

Darstellung von (+)-(2S)-{3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-methyl}propanol



60 R4-PMB C₁₂H₁₆O₃
M= 208.25 g/mol
C 69.2% H 7.7% O 23.0%

DE 197 26 627 A 1

In einem 500 mL Dreihalskundkolben mit Innenthermometer werden 5.1 mL (58 mmol) Oxalychlorid in 80 mL abe. CH₂Cl₂ vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Nun werden 9.26 (131,75 mmol) mL DMSO zugegeben und 15 min nachgeführt.

Zur Lösung werden 11.075 g (52,7 mmol) R3-PMB in 40 mL abe. CH₂Cl₂ zugegeben, 30 min nachgeführt, wobei die Temperatur auf etwa -40°C ansteigen darf. Man gibt nun 46 mL Hünigbase (5 eq) hinzu, röhrt 30 min nach und entfernt dann das Kühlbad.

Bei 0°C werden 200 mL Eiswasser zugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges. NH₄Cl-Lsg., H₂O, ges. NaHCO₃-Lsg., H₂O und Brine gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Der verbleibende Rohaldehyd 9.55 g (87.1% Ausbeute) wird aufgrund der Racemisierunggefahr so gleich weiter umgesetzt.

R_f-Wert (Hex/Et₂O = 3 : 1) ≈ 0.41

F II (rotviolett);

F V (spontan orange)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) für R4-PMB: δ in ppm = 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-3); 2.65 (qddd, J = 7.0, 7.0, 5.2, 1.6 Hz; 1H, H-2); 3.60 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H, H-4); 3.66 (dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H-4); 3.81 (s, 3H, H-8); 4.46 (s, 2H, H-5); 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-6); 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-7); 9.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ in ppm = 10.6; 46.6; 55.1; 69.7; 72.8; 113.7; 129.1; 129.9; 159.1; 203.8.

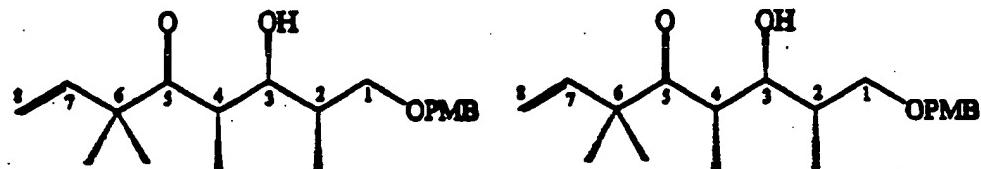
IR(KBr-Film): ν in cm⁻¹ = 2959 m; 2935 m; 2906 m; 2858 m; 2838 m; 2724 w; 1724 s; 1612 m; 1586 w; 1514 vs; 1463 m; 1360 w; 1302 m; 1248 vs; 1174 m; 1095 s; 1035 s; 966 w; 930 w; 820 m; 757 w.

MS (EI, 70 eV, 200°C): m/e = 208 [M⁺]; 152; 137; 135; 121; 109; 91; 86; 84; 78; 77; 65; 63; 51.

C₁₂H₁₈O₅; (M = 208. 1 g · mol⁻¹)

Beispiel 4

Herstellung von (2S, 3S, 4R)-(3-Hydroxy-1-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6,6-tetramethyl]-oct-7-en-5-on und (2S, 3R, 4S)-(3-Hydroxy-1-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6,6-tetramethyl]-oct-7-en-5-on



RS-1-PMB C₂₀H₃₀O₄
M = 334.45 g/mol
C 71.8% H 9.0% O 19.1%

RS-2-PMB C₂₀H₃₀O₄
M = 334.45 g/mol
C 71.8% H 9.0% O 19.1%

Zu 25.7 mL (182 mmol) Diisopropylamin in 250 mL abe. THF werden bei -20°C langsam 106.4 mL (169.6 mmol) einer 1.6 M nBuLi-Lsg. im Hexan zugegeben und 30 min nachgeführt. Die LDA-Lsg. wird nun auf -90°C abgekühlt, 20.84 g (165 mmol) des 4,4-Dimethyl-Oct-5-en-3-ons zugefügt und 30 min nachgeführt.

Bei -90°C wird der frisch dargestellte Rohaldehyd (~ 109.3 mmol ex 23.14 g R3-PMB), gelöst in etwas abe. THF, zu der Etoos-Lsg. langsam zugesetzt. Nach DC-Kontrolle ist die Reaktion nach ca. 10 min bereits vollständig abgelaufen.

Nun wird das Kühlbad entfernt und einige Milliliter Wasser zugefügt. Die organische Phase wird anschließend abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/Et₂O-Kieselgelkölule wurden 31.8 g (86.5%) Diastereomerengemisch über die zwei Stufen (Oxidation und Alkal-Addition) erhalten. Bei kleineren Mengen kann die Diastereomeren-trennung durch zweifache Chromatographie erfolgen. Bei größeren Mengen empfiehlt sich eine HPLC-Trennung bzw. eine Diastereomeren-trennung auf der nachfolgenden Stufe (größerer R_f-Wert-Unterschied).

R_f-Wert von RS-1-PMB (Hex/Et₂O = 3 : 1) ≈ 0.44 F III (blaugrau)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) von RS-1-PMB: δ in ppm = 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2-CH₃); 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4-CH₃); 1.22 (s, 3H, 6a-CH₃); 1.25 (s, 3H, 6b-CH₃); 1.81 (br s,

DE 197 26 627 A 1

In einem 500 mL-Dreihalskessel mit Innenthermometer werden 5.1 mL (58 mmol) Oxalylichlorid in 80 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Nun werden 9.26 (131,75 mmol) mL DMSO zugegeben und 15 min nachgeführt.

Zur Lösung werden 11.075 g (52,7 mmol) R3-PMB in 40 mL abs. CH_2Cl_2 zugegeben, 30 min nachgeführt, wobei die Temperatur auf etwa -40°C ansteigen darf. Man gibt nun 46 mL Hünigbase (5 eq) hinzu, röhrt 30 min nach und entfernt dann das Kühlbad.

Bei 0°C werden 200 mL Eiswasser zugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges. NH_4Cl -Lsg., H_2O , ges. NaHCO_3 -Lsg., H_2O und Brine gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Der verbleibende Rohaldehyd 9.55 g (87.1% Ausbeute) wird aufgrund der Racemisierunggefahr so gleich weiter umgesetzt.

R_f -Wert (Hex/Et₂O = 3 : 1) = 0.41

F II (rotviolett);

F V (spontan orange)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3) für R4-PMB: δ in ppm = 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-3); 2.65 (qddd, J = 7.0, 7.0, 5.2, 1.6 Hz, 1H, H-2); 3.60 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H, H-4); 3.66 (dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H-4); 3.81 (s, 3H, H-8); 4.46 (s, 2H, H-5); 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-6); 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-7); 9.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-1).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ in ppm = 10.6; 46.6; 55.1; 69.7; 72.8; 113.7; 129.1; 129.9; 159.1; 203.8.

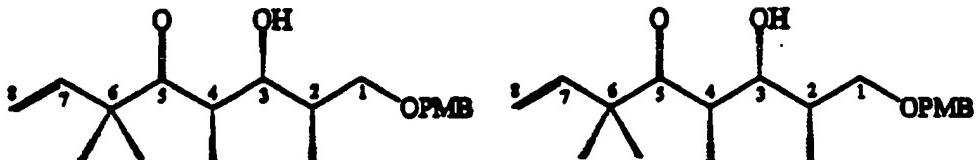
IR(KBr-Film): ν in cm^{-1} = 2959 m; 2935 m; 2906 m; 2858 m; 2838 m; 2724 w; 1724 s; 1612 m; 1586 w; 1514 vs; 1463 m; 1360 w; 1302 m; 1248 vs; 1174 m; 1095 s; 1035 s; 966 w; 930 w; 820 m; 757 w.

MS (EI, 70 eV, 200°C): m/e = 208 [M⁺]; 152; 137; 135; 121; 109; 91; 86; 84; 78; 77; 65; 63; 51.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$; (M = 208, 1 g · mol⁻¹)

Beispiel 4

Darstellung von (2S, 3S, 4R)-[3-Hydroxy-1-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6,6-tetramethyl]-oct-7-en-5-on und (2S, 3R, 4S)-[3-Hydroxy-1-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6,6-tetramethyl]-oct-7-en-5-on



RS-1-PMB $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$

M = 334.45 g/mol

C 71.8% H 9.0% O 19.1%

RS-2-PMB $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$

M = 334.45 g/mol

C 71.8% H 9.0% O 19.1%

Zu 25.7 mL (182 mmol) Diisopropylamin in 250 mL abs. THF werden bei -20°C langsam 106.4 mL (169.6 mmol) einer 1.6 M nBuLi-Lsg. in Hexan zugegeben und 30 min nachgeführt. Die LDA-Lsg. wird nun auf -90°C abgekühlt, 20.84 g (165 mmol) des 4,4-Dimethyl-Hex-5-en-3-ons zugefügt und 30 min nachgeführt.

Bei -90°C wird der frisch dargestellte Rohaldehydes (~ 109.3 mmol ex 23.14 g R3-PMB), gelöst in etwas abs. THF, zu der Enolat-Lsg. langsam zugesetzt. Nach DC-Kontrolle ist die Reaktion nach ca. 10 min bereits vollständig abgelaufen.

Nun wird das Kühlbad entfernt und einige Milliliter Wasser zugefügt. Die organische Phase wird anschließend getrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/Et₂O-Kieselgelalüle wurden 31.8 g (86.5%) Diastereomergemisch über die zwei Stufen (Oxidation und Aldol-Addition) erhalten. Bei kleineren Mengen kann die Diastereomerentrennung durch zweifache Chromatographie erfolgen. Bei größeren Mengen empfiehlt sich eine HPLC-Trennung bzw. eine Diastereomerkontrolltrennung auf der nachfolgenden Stufe (größerer R_f -Wert-Unterschied).

R_f -Wert von RS-1-PMB (Hex/Et₂O = 3 : 1) = 0.44 F III (blaugrau)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3) von RS-1-PMB: δ in ppm = 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2-CH₃); 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4-CH₃); 1.22 (s, 3H, 6a-CH₃); 1.25 (s, 3H, 6b-CH₃); 1.81 (br w,

DE 197 26 627 A 1

1H, 2-H); 3.15 (qd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H, 4-H); 3.45 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H, 1a-H); 3.51 (m, 1H, 1b-H); 3.52 (s, 1H, 3-OH); 3.59 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H, 3-H); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.44 (dd, J = 16.4, 11.6 Hz, 2H, OCH₂Ar); 5.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 8a-H); 5.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H, 8b-H); 5.88 (dd, J = 17.2, 10.6 Hz, 1H, 7-H); 6.88 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.25 (mc, 2H, CH_{arom}).

⁵ ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ in ppm = 10.7; 14.1; 23.0; 23.2; 36.1; 41.0; 51.6; 55.1; 72.4; 72.8; 73.3; 113.7; 115.1; 129.1; 130.5; 141.4; 159.0; 218.5.

IR (KBr-Film): ν in cm⁻¹ =

¹⁰ 3497 br; 2971 s; 2935 s; 2876 m; 1692 s; 1633 m; 1613 m; 1586 w; 1514 vs; 1463 m; 1414 w; 1378 w; 1363 w; 1302 m; 1248 vs; 1173 m; 1087 s; 1036 s; 1010 m; 992 m; 981 m; 923 w; 824 m; 756 w.

MS (EI, 70 eV, 80°C): m/e =

334 [M⁺]; 316 (M-H₂O); 287; 241; 227; 213; 208; 207; 197; 190; 175; 149; 137; 121; 69.

¹⁵ Drehwert: [α]_D²⁵ = -14.2 (c = 0.675; CHCl₃)

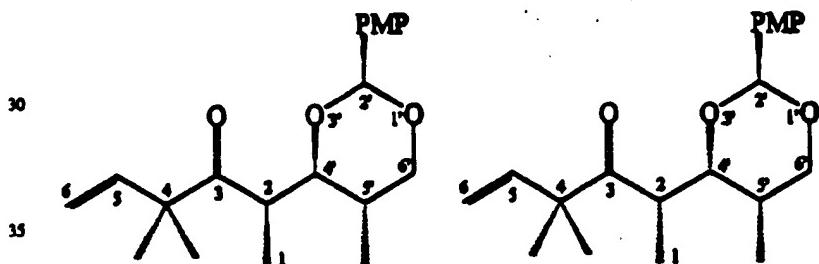
C₂₀H₃₀O₄; (M = 334.2 g · mol⁻¹) EA:

ber.: C: 71.82% H: 9.04%

²⁰ gef: C: 71.82% H: 8.95%

Beispiel 5

Darstellung von [2R, 2-(2S, 4S, 5S)]-{(4,4-Dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]hex-5-en-3-on und [2S, 2-(2S, 4R, 5R)]-{(4,4-Dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]hex-5-en-3-on}



R6-1-PMP C₂₀H₃₀O₄

⁴⁰ M = 334.45 g/mol
C 71.8% H 9.0% O 19.1%

R6-2-PMP C₂₀H₃₀O₄

M = 334.45 g/mol
C 71.8% H 9.0% O 19.1%

In 250 mL abs. CH₂Cl₂ mit ca. 3 g zerstoßenem, aktiviertem 4A Mol sieb, werden 8.43 g (25.22 mmol) RS-1-PMB bei -15°C vorgelegt.

⁴⁵ Nun werden langsam 6.9 g (30.26 mmol) DDQ fest zugegeben, wobei sich die Lösung sogleich tiefblau, aufgrund der Charge-Transfer-Bildung färbt. Die Reaktionslösung wird nun langsam, über einen Zeitraum von etwa 3 h auf 0°C erwärmen gelassen.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung über eine mit Kieselgel beschichtete lange G3-Fritte filtriert und die Fritte noch mit CH₂Cl₂ und 4 : 1-Hex/Et₂O nachgewaschen. Nach Entfernung des Solvens am Rotationsverdampfer und chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/Et₂O-Kieselgelfritte erhält man 7.2 g (86%) sehr sauberes Produkt (R6-1-PMP) und noch 0.69 g Edukt-Produkt-Mischfraktion.

(In dieser Reaktion verwendete Gemisch der Diastereomeren von RS-PMB lassen sich nach erfolgter Acetalisierung relativ leicht, chromatographisch trennen):

⁵⁵ R_f-Wert von R6-1-PMB (Hex/Et₂O = 3 : 1) ≈ 0.53 F III (blaugrau)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) von R6-1-PMP: δ in ppm =

0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 5'-CH₃); 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 1-H); 1.27 (d, J = 3.6 Hz, 6H, 4a u. 4b-CH₃); 1.96 (mc, 1H, 5-H); 3.27 (qd, J = 6.9, 4.1 Hz, 1H, 2-H); 3.48 ((t)dd, J = 11.3 Hz, 1H, 6a'-H); 3.76 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1H, 4'-H); 3.79 (s, 1H, OCH₃); 4.06 (dd, J = 11.3+4.7 Hz, 1H, 6b'-H); 5.17 (d, J = 10.7 Hz, 1H, 6a-H); 5.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H, 6b-H); 5.38 (s, 1H, -O₂CHAR); 6.01 (dd, J = 17.6, 10.7 Hz, 1H, 5-H); 6.86 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.39 (mc, 2H, CH_{arom}).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ in ppm =

12.6; 12.8; 24.0; 24.3; 32.1; 43.4; 51.3; 55.2; 72.8; 82.3; 100.6; 113.4; 114.2; 127.1; 131.0; 142.6; 159.7; 213.1.

⁶⁵ IR(KBr-Film): ν in cm⁻¹ =

3082.9 w; 2968.4 s; 2936.3 s; 2875.5 m; 2837.2 m; 1707.0 vs; 1633.1 m; 1615.4 s; 1588.0 w; 1517.9 vs; 1461.6 s; 1416.1 w; 1391.2 s; 1370.7 m; 1337.8 w; 1302.3 m; 1248.9 vs; 1171.6 m; 1115.5 s; 1077.9 s; 1035.6 s; 1012.9 s; 994.0 m; 980.2

DE 197 26 627 A 1

m; 921.7 m; 828.6 s; 784.1 w; 665.2 w; 618.1 w.

MS (EI, 70 eV, °C); m/e =
277; 263; 207; 196; 152; 137; 135; 127; 121; 83; 71; 69.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +15.5$ (c = 1.34; CHCl_3)

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4$; ($M = 332.2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) EA:

ber.: C: 72.26% H: 8.49%

gef.: C: 72.02% H: 8.41%

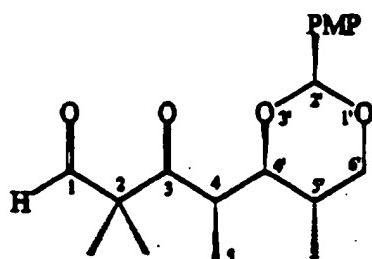
5

10

Beispiel 6

Darstellung von [4R, 2(2S, 4S, 5S)]-(2,2-Dimethyl-4-(2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yi)-3-oxo)pentanal

15



R7-1-PMP $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5$
 $M = 334.41 \text{ g/mol}$
 C 68.2% H 7.8% O 23.9%

In 100 mL abe. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1 : 1) werden 1 g (3 mmol) R6-1-PMP bei -78°C vorgelegt. Die Lösung wird nun bei -78°C bis zur leichten Blaufärbung ozonisiert. Nun wird der Ozongenerator abgeschaltet, noch Sauerstoff bis zur Entfärbung durchgeleitet und dann zum Aufbrechen des Sekundärozonides DMS im Übermaß zugegeben.

35

Die Reaktionslösung wird aufgrund der Explosionsgefahr sehr langsam erwärmen gelassen (> 4 h), bei -10°C zuerst das überschüssige DMS und etwas Solvens im Wasserstrahlvakuum entfernt. Der Rest des Solvens kann nun am Rotationsverdampfer ohne übermäßige Geruchsbelästigung entfernt werden.

40

Zur Reinigung des Rohaldehydes muß dieser schnell über eine 3 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule chromatographiert werden, da der Aldehyd auf der Stufe zur Retrodol-Zersetzung steht.

Die Ausbeuten liegen aus diesem Grunde meist nur bei 80%, wobei im vorliegenden Fall mit 930 mg (92.4%) die beste bisher erzielte Ausbeute erhalten wurde.

45

R_f -Wert (Hex/EE = 3 : 1) = 0.37
 F III (graubraun);
 F V (spontan orange)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) von R7-1-PMP: δ in ppm =
 0.79 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, $5'\text{-CH}_3$); 1.16 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, 5-H); 1.32 (s, 3H, 2a-CH₃); 1.42 (s, 3H, 2b-CH₃); 2.01 (mc, 1H, 5'-H); 3.17 (qd, $J = 6.9, 3.7 \text{ Hz}$, 1H, 4-H); 3.50 (tdd, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1H, 6a'-H); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 3.79 (v, 1H, 4'-H); 4.06 (dd, $J = 11.3, 4.8 \text{ Hz}$, 1H, 6b'-H); 5.26 (s, 1H, $-\text{O}_2\text{CHAR}$); 6.85 (mc, 2H, CH_{ar}); 7.33 (mc, 2H, CH_{ar}); 9.36 (s, 1H, -CHO).

50

55

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ in ppm =
 10.3; 12.2; 19.3; 20.4; 31.2; 45.0; 59.3; 61.2; 72.7; 81.2; 100.8; 113.5; 127.2; 132.0; 159.9; 200.2; 208.3.

IR(KBrFilm): ν in cm^{-1} =
 2967 m; 2938 m; 2876 w; 2838 m; 2720 w; 1734 m; 1698 vs; 1615 m; 1588 w; 1518 s; 1462 m; 1393 m; 1369 m; 1303 m;
 1250 vs; 1172 m; 1127 m; 1111 m; 1076 s; 1032 s; 994 m; 973 m; 908 w; 830 m; 739 w; 707 s; 667 w.

60

55

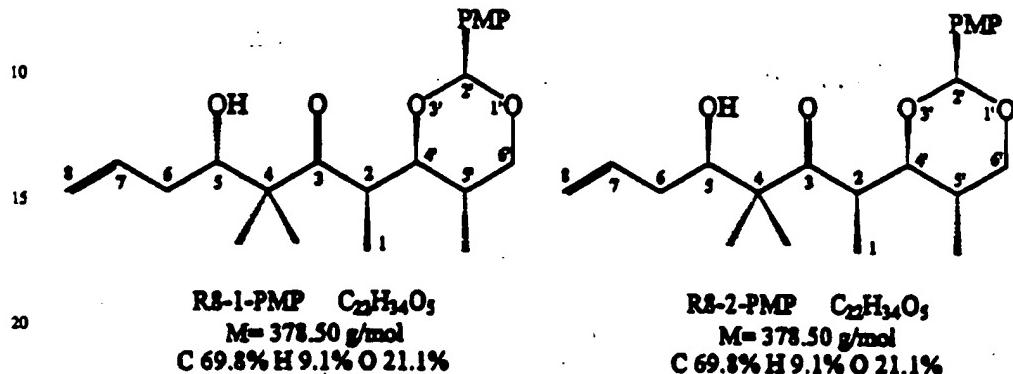
MS (EI, 70 eV, 140°C): m/e =
 334(M⁺); 333(M-H); 306(M-CO); 278; 263; 236; 207; 182; 181; 152; 137; 136; 121; 109; 99; 77; 71; 69; 53.

65

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5$; ($M = 334.2 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$)

Beispiel 7

Darstellung von [2R, 2(2S, 4S, 5S), 5S]-{5-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]oct-7-en-3-on und [2R, 2(2S, 4S, 5S), 5R]-{(5-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl])oct-7-en-3-on}



In 10 mL ab. Diethylether werden 494 mg (1.54 mmol) DIPCl bei -78°C vorgelegt und mit 1.54 mL einer 1 M Allylaminiumbromid-Lsg. versetzt, 30 min bei -78°C nachgezüchtet und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, wobei MgBrCl ausfällt.

Nach Abkühlung des Allylboran-Reagenzes auf -78°C werden 490 mg (1.465 mmol) R7-1-PMP, gelöst in etwas Ether, per Injektionsapparat über einen Zeitraum von 3 h langsam zugetropft. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, die ausgefallenen Salze abfiltriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt.

Der Rückstand wird in etwas Ether aufgenommen mit 1.46 mL 3 N NaOH und 0.6 mL 30%ige Wasserstoffperoxid-Lsg. versetzt und bei RT über Nacht kräftig gerührt.

Bei vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird von nachgefallenen Salzen abfiltriert, mit Ether nachgewaschen, die Phasen getrennt, die organische Phase mit ges. NH₄Cl-Lsg., Wasser und Brine ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das Rohprodukt wird anschließend über eine 3 : 1-Hex/EB-Kieselgelalule chromatographiert. Man erhält 408 mg (74%) Diastereomergengemisch (81 : 19) R8-1-PMP, welches auf der präparativen HPLC-Anlage getrennt wurde.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) von R8-1-P1: δ in ppm =
0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 5'-CH₃); 1.17-1.25 (v, 9H, 1-H, 4a u. 4b-CH₃); 2.04 (m, 2H, 5'-H u. 6a-H); 2.22 (m, 1H, 6b-H);
2.76 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 5-OH); 3.40 (qd, J = 7.1, 3.0 Hz, 1H, 2-H); 3.49 (t, J = 11.2 Hz, 1H, 6a'-H); 3.73 (dd, J = 10.0,
3.0 Hz, 1H, 4'-H); 3.79 (s, 1H, OCH₃); 3.81 (v, 1H, 5-H); 4.07 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H, 6b'-H); 5.02 (m, 1H, 8a-H); 5.08
(m, 1H, 8b-H); 5.41 (s, 1H, -O₂CHAR); 5.80 (m, 1H, 7-H); 6.87 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.37 (mc, 2H, CH_{arom}).

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ in ppm =
12.7; 13.6; 19.0; 22.0; 31.7; 35.9; 43.6; 52.5; 55.1; 72.9; 75.4; 83.6; 100.8; 113.4; 117.0; 127.1; 130.5; 135.8; 159.7;
216.8.

IR(KBr-Film): ν in cm⁻¹ =
3484 br; 3074 w; 2960 s; 2838 m; 1703 s; 1640 w; 1615 m; 1588 w; 1518 vs; 1463 m; 1391 s; 1369 m; 1303 m; 1250 vs;
1172 m; 1126 m; 1110 m; 1077 s; 1034 vs; 992 s; 914 w; 874 w; 829 m; 784 w.

MS (EI, 70 eV, °C): m/z =
376 (M⁺); 375; 335; 306; 305; 279; 277; 244; 243; 207; 170; 165; 137; 136; 135; 123; 91; 71.

55 $C_{22}H_{34}O_5$ (M = 376.5 g · mol⁻¹) BA:
ber.: C: 70.185%; H: 8.57%
gef.: C: 69.99%; H: 8.52%

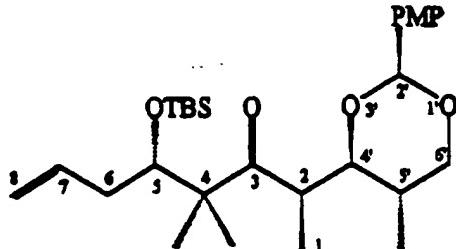
60

65

DE 197 26 627 A 1

Beispiel 8

Darstellung von [2R, 2(2S, 4S, 5S), 5S]-4,4-Dimethyl-5-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-[2-(4-methoxyphe-
nyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]oct-7-en-3-one



R8-1-S1 $C_{28}H_{46}O_5Si$

M = 490.75 g/mol

C 68.5% H 9.4% O 16.3% Si 5.7%

Bei -20°C werden in 100 mL abs. CH_2Cl_2 1.94 g (5.151 mmol) R8-1-P1 vorgelegt, mit 2.4 mL 2,6-Lutidin (4 eq) und 2.4 mL tert.-Butyldimethylsilyl-O-Trifluor (2 eq) versetzt und 2-3h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit etwas ges. NH_4Cl -Lsg. und Eiswasser die Reaktion abgebrochen, die Phasen getrennt, die organische noch mit ges. NH_4Cl -Lsg., Wasser und Brine ausgeschüttet, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert.

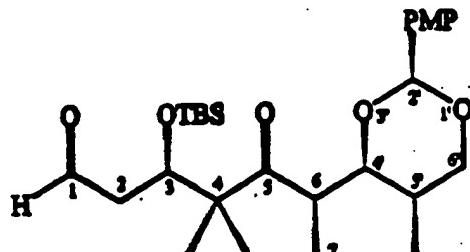
Nach chromatographischer Reinigung über eine 10 : 1-Hex/Et-Kieselgelsäule erhält man in praktisch quantitativer Ausbeute (3 99%) R8-1-S1.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) von R8-1-S1: δ in ppm = 0.02 (s, 3H, Si-CH₃); 0.05 (s, 3H, Si-CH₃); 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 5'-CH₃); 0.88 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 1.14 (s, 3H, 4a-CH₃); 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1-H); 1.21 (s, 3H, 4b-CH₃); 2.06 (m, 1H, 5'-H); 2.14 (mc, 2H, 6a u. 6b-H); 3.26 (qd, J = 6.9, 2.8 Hz, 1H, 2-H); 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 1H, 6a'-H); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H, 4'-H); 4.09 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H, 5-H); 4.14 (dd, J = 6.1, 4.4 Hz, 1H, 6b'-H); 4.91 (m, 1H, 8a-H); 4.97 (m, 1H, 8b-H); 5.38 (s, 1H, O₂CHAR); 5.81 (m' 1H, 7-H); 6.84 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.35 (mc, 2H, CH_{arom}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ in ppm = 11.4; 12.5; 18.2; 19.3; 23.4; 26.0; 31.2; 39.1; 42.9; 54.0; 55.2; 72.9; 81.9; 100.6; 113.4; 116.2; 127.2; 130.9; 136.6; 159.7; 214.6.

Beispiel 9

Darstellung von [6R, 2(2S, 4S, 5S), 3S]-4,4-Dimethyl-3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-[2-(4-methoxyphe-
nyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]-5-oxoheptanal



R9-1-S1 $C_{27}H_{44}O_6Si$

M = 492.72 g/mol

C 65.8% H 9.0% O 19.5% Si 5.7%

In 60 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20 : 1) werden 300 mg (0.61 mmol) R8-1-S1 bei -78°C vorgelegt. Die Lösung wird bei -78°C bis zur leichten Blaufärbung ozonisiert, anschließend wird noch Sauerstoff durch die Lösung geleitet, um überschüssiges Ozon zu entfernen.

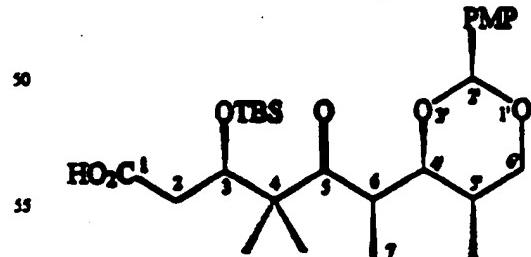
DE 197 26 627 A 1

Noch bei -78°C wird eine kaltgeklärte Triphenylphosphinlösung in CH_2Cl_2 im Überschuss zugegeben und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und über eine 5 : 1 Hex/Et₂Kieselgelgelsäule chromatographiert. Es wurden 302 mg (99.7%) R9-1-S1 erhalten.

- 5 ¹H-NMR(250MHz, CDCl_3) von R9-1-S1: δ in ppm =
 0.02 (s, 3H, Si-CH₃); 0.06 (s, 3H, Si-CH₃); 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 5'-CH₃); 0.85 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 6-CH₃); 1.14 (s, 3H, 4a-CH₃); 1.19 (t, 3H, 4b-CH₃); 2.02 (mc, 1H, 5'-H); 2.38 (ddd, J = 16.8, 5.5, 3.0 Hz, 1H, 2a-H); 2.48 (ddd, J = 16.8, 4.7, 1.7 Hz, 1H, 2b-H); 3.27 (qd, J = 6.9, 3.0 Hz, 1H, 5-H); 3.49 (t, J = 11.3 Hz, 1H, 6a'-H); 3.75 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H, 4'-H); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.07 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H, 6b'-H); 4.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H, 3-H); 5.39 (s, 1H, -O₂CHAr); 6.83 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.33 (mc, 2H, CH_{arom}); 9.71 (dd, J = 3.0 Hz, 1H, CHO).
- 10 ¹³C-NMR (MHz, CDCl_3): δ in ppm =
 11.4; 12.4; 18.0; 18.9; 23.1; 25.8; 31.1; 42.9; 48.8; 53.5; 55.1; 71.0; 72.7; 81.8; 100.6; 113.3; 127.1; 130.7; 159.6; 201.3; 214.3.
- 15 IR(KBr-Film): ν in cm^{-1} =
 2957 s; 2934 s; 2856 s; 2723 w; 2253 w; 1726 vs; 1702 s; 1615 m; 1588 w; 1518 s; 1463 s; 1390 s; 1361 m; 1303 m; 1251 vs; 1172 m; 1159 w; 1125 m; 1099 s; 1079 s; 1035 s; 1005 s; 980 m; 938 w; 912 m; 836 vs; 777 s; 673 w; 648 w.
- 20 MS (EI, 70 eV, 240°C): m/e =
 493[M⁺]; 435; 277; 263; 207; 171; 137; 129; 121; 83; 75; 73.
 Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11.3$ (c = 0.78; CHCl_3)
- 25 C₂₇H₄₄O₆Si: (M = 492.7 g · mol⁻¹) EA:
 ber.: C: 65.82% H: 9.00%
 gef.: C: 66.05% H: 9.17%
 IR(KBr-Film): ν in cm^{-1} =
 30 3075 w; 2956 vs; 2934 vs; 2856 s; 1703 s; 1640 w; 1616 m; 1588 w; 1518 s; 1471 m; 1462 s; 1389 s; 1360 m; 1302 m; 1251 vs; 1172 m; 1126 s; 1078 s; 1036 vs; 1004 s; 980 m; 938 w; 911 w; 836 vs; 810 m; 776 w; 671 w.
 MS (EI, 70 eV, 240°C): m/e =
 491[M⁺]; 433; 363; 278; 263; 252; 227; 207; 199; 185; 157; 137; 135; 121; 91; 75; 73.
- 35 Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -4.1$ (c = 0.615; CHCl_3)
 C₁₈H₄₀O₆Si: (M = 490.7 g · mol⁻¹) EA:
 ber.: C: 68.53% H: 9.48%
 gef.: C: 68.29% H: 9.34%

Beispiel 10

Darstellung von [6R, 2(2S, 4S, 3S), 5S]-[4-(4-Dimethyl-3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy)-6-[2-(4-methoxyphe-
 nyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]-5-oxo]heptansäure
 45



60 R10-1-S1 C₂₇H₄₄O₇Si
 M = 508.72 g/mol
 C 63.7% H 8.7% O 22.0% Si 5.5%

- 65 In 22.3 mL tert.-Butanol und 5.4 mL 2,3-Dimethyl-but-2-en werden bei Raumtemperatur 528 mg (1.07 mmol) R9-1-S1 vorgelegt. Nun wird langsam eine Lösung von 893 mg (9.82 mmol) NaClO₄ und 893 mg (7.41 mmol) NaH₂PO₄ in 8.9 mL Wasser zugesetzt. Nach ca. 5 h wird die Lösung mit verd. HCl leicht eingestellt und fünf mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische

DE 197 26 627 A 1

Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird über eine 1 : 1-Hex/Et₂O-Kieselgelsäule chromatographiert. Es wurden 527 mg (96.7%) R10-1-S1 als weiße kristalline Verbindung erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) von R10-1-S1: δ in ppm =
0.03 (s, 3H, Si-CH₃); 0.06 (s, 3H, Si-CH₃); 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 5'-CH₃); 0.85 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 1.12 (s, 3H, 4a-CH₃); 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 7-H); 1.22 (s, 3H, 4b-CH₃); 2.03 (mc, 1H, 5'-H); 2.31 (dd, J = 16.5, 6.6 Hz, 1H, 2a-H); 2.46 (dd, J = 16.2, 3.6 Hz, 1H, 2b-H); 3.28 (qd, J = 6.9, 3.0 Hz, 1H, 6-H); 3.49 (t, J = 11.0 Hz, 1H, 6a-H); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H, 4'-H); 4.08 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H, 6b-H); 4.57 (dd, J = 6.6, 3.6 Hz, 1H, 3-H); 5.39 (s, 1H, -O₂CHAR); 6.84 (mc, 2H, CH_{arom}); 7.34 (mc, 2H, CH_{arom}). 5

¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ in ppm =
11.6; 12.5; 18.0; 19.1; 22.5; 25.8; 31.3; 39.2; 43.2; 53.5; 55.1; 72.7; 72.9; 82.1; 100.6; 113.4; 127.1; 130.7; 159.6; 176.8;
214.1. 10

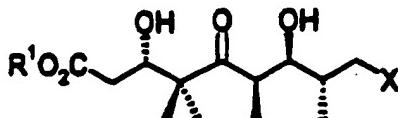
IR(KBr-Film): ν in cm⁻¹ =
2959 s; 2936 s; 2883 m; 2855 m; 1707 vs; 1616 m; 1588 w; 1519 s; 1464 m; 1429 w; 1388 m; 1371 w; 1360 w; 1313 m;
1251 vs; 1220 w; 1172 m; 1160 w; 1123 m; 1101 s; 1077 m; 1041 m; 1029 m; 1010 m; 996 m; 982 m; 952 w; 939 w; 836
s; 776 s; 687 w; 670 w. 15

MS (EI, 70 eV, 280°C): m/e =
509[M⁺]; 508(M-H); 451; 315; 297; 266; 227; 207; 187; 171; 153; 145; 137; 135; 121; 101; 83; 75; 50. 20

C₂₇H₄₄O₇Si: (M = 508.7 g · mol⁻¹) EA:
ber.: C: 63.75% H: 8.72%
gef.: C: 63.63% H: 8.91% 25

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

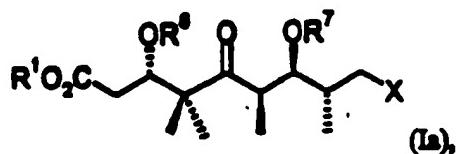
R¹ Wasserstoff; C₁-C₄-Alkyl, oder Benzyl und
X OH, Halogen, -SO₂Ph, -SO₂B oder



mit

R² in der Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl;
B in der Bedeutung von C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkyl und
n in der Bedeutung von 0 oder 1
bedeuten. 40

2. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



worin

R¹ Wasserstoff; C₁-C₄-Alkyl, oder Benzyl,
R⁶ (R⁸)(R⁹)(R¹⁰)Si oder ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest
R⁷ eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe
X OH, Halogen, -SO₂Ph, -SO₂B oder 50



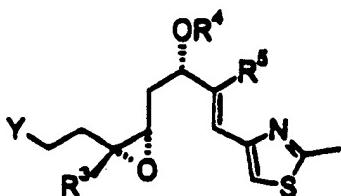
5

mit
R² in der Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl,
B in der Bedeutung von C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Perfluoralkyl und
n in der Bedeutung von 0 oder 1
bedeuten.

10

3. Verbindungen der allgemeinen Formel II

15



20

II

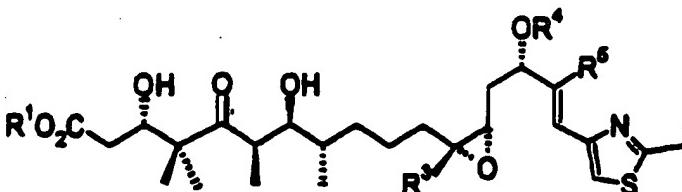
25

worin
Y OH, Brom, Iod
R³ Wasserstoff oder Methyl,
R⁴ eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe und
R⁵ C₁-C₄-Alkyl bedeuten.

30

4. Verbindung der allgemeinen Formel III

40



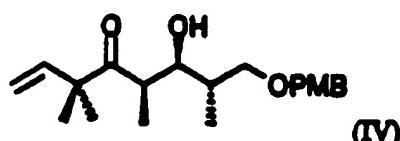
35

worin
R¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, oder Benzyl,
R² Wasserstoff oder Methyl,
R³ eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe und
R⁴ C₁-C₄-Alkyl bedeuten.

45

5. Die Verbindung der Formel IV

50



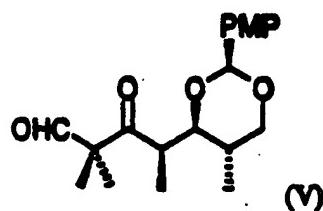
(IV)

55

worin PMB für p-Methoxybenzyl steht.

6. Die Verbindung der Formel V

60

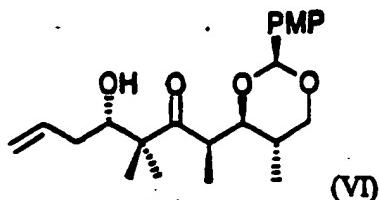


(V)

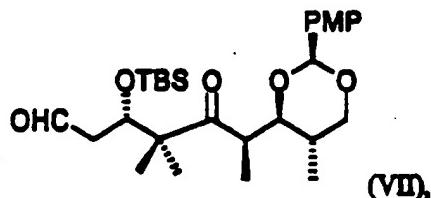
65

worin PMP für p-Methoxyphenyl steht.

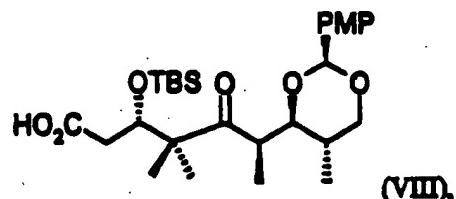
7. Die Verbindung der Formel VI



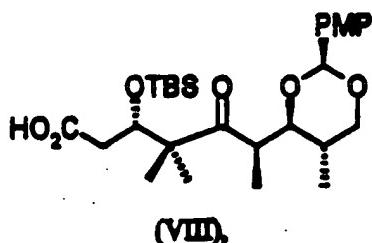
worin PMP für p-Methoxyphenyl steht.
8. Die Verbindung der Formel VII



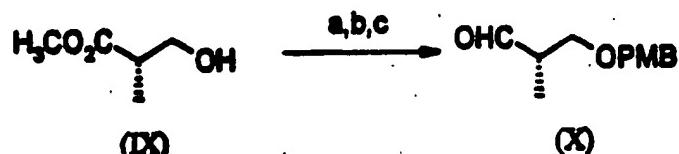
worin PMP für p-Methoxyphenyl und TBS für tert.Butyldimethylsilyl stehen.
9. Verbindungen der Formel (VIII).



worin PMP für p-Methoxyphenyl und TBS für tert.Butyldimethylsilyl stehen.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII)

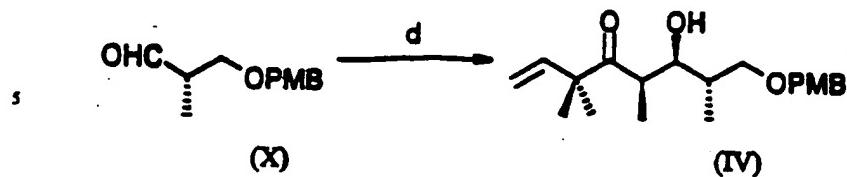


dadurch gekennzeichnet, daß in an sich bekannter Weise in einem Schritt 1

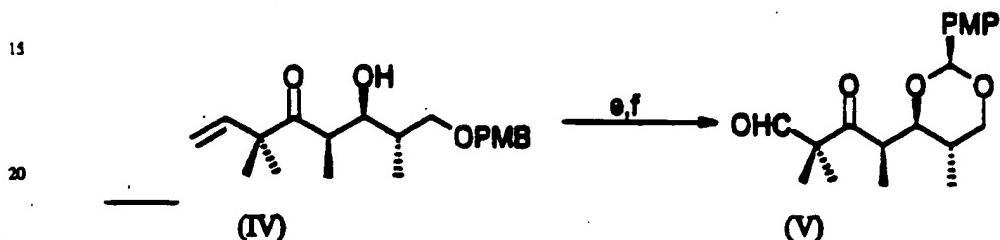


die Hydroxyfunktion von Methyl-3-hydroxy-(2S)-methylpropionat (IX) als p-Methoxybenzylether durch Umsetzung mit p-Methoxy-benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (PMBTCAI) geschützt wird (a), der Ester mit Diisopropylhydrid unter bekannten Bedingungen zum Alkohol reduziert wird (b) und der Alkohol anschließend mit Oxalylchlorid in DMSO zum Aldehyd (X) oxidiert wird und
in einem Schritt 2

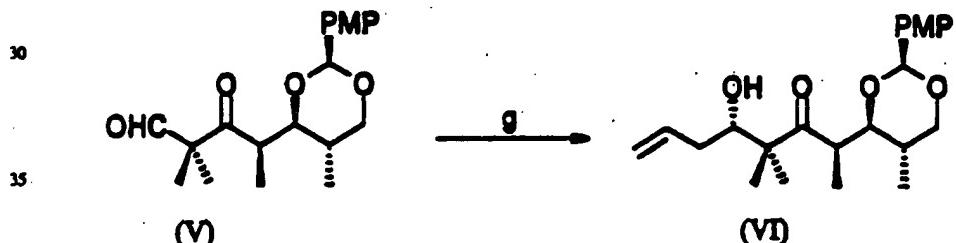
DE 197 26 627 A 1



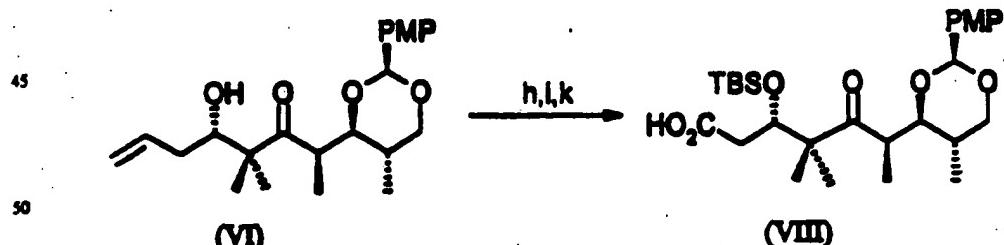
10 der erhaltene Aldehyd (X) mit dem aus Lithiumdiisopropylamid und 2,2-Dimethyl-1-hexen-4-on erzeugten Lithiummenolat umgesetzt wird zu Verbindung (IV) und
in einem Schritt 3



25 die sekundäre Alkoholfunktion des erhaltenen Ketons (IV) gemeinsam mit der primären Alkoholfunktion als Benzylidenacetal geschützt wird (e), die terminale Vinylgruppe mit Ozon gespalten wird und
in einem Schritt 4



40 der erhaltene Aldehyd (V) mit Allylboran (g) in den Allylalkohol VI) überführt wird und
in einem Schritt 5



55 die Alkoholfunktion mit Tertiärbutyldimethylsilyltriflat in Methylenechlorid umgesetzt wird (h), die terminale Vinylgruppe mit Ozon gespalten wird (i), und der Aldehyd mit Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat, 2,3-di-methyl-but-2-en zur Carbonsäure (VIII) oxidiert wird, die gegebenenfalls in einen Ester überführt werden kann.

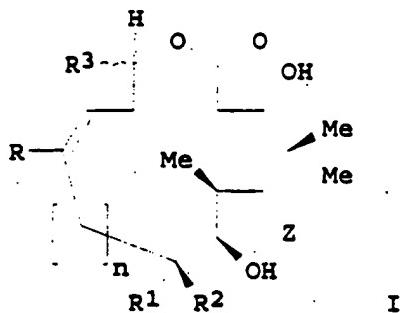
60

65

BN

MR, NE, SN, TD, TG
PRAI US 96-32282 19961203
US 97-33767 19970114
US 97-47566 19970522
US 97-47941 19970529
US 97-55533 19970813
WO 97-US22381 19971203

GI



AB Syntheses of epothilone A and B, desoxyepothilonés A and B, and analogs (I) [R, R1, R2 = independently H, (un)substituted linear or branched chain alkyl; R3 = CHY=CHX, H, linear or branched chain alkyl, Ph, 2-methyl-1,3-thiazolinyl, 2-, 3-, or 4-furanyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl, imidazolyl, 2-methyl-1,3-oxazolinyl, 3- or 6-indolyl; X = H, linear or branched chain alkyl, Ph, 2-methyl-1,3-thiazolinyl, 2-, 3-, or 4-furanyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl, imidazolyl, 2-methyl-1,3-oxazolinyl, 3- or 6-indolyl; Y = H, linear or branched chain alkyl; Z = O, substituted NOH, substituted NNH₂; n = 0-3] and their intermediates are described. Activities of novel compns. based on I and methods for the treatment of cancer and cancer which has developed a multidrug-resistant phenotype are presented.

L39 ANSWER 8 OF 23 HCPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

AN 1999:32076 HCPLUS

DN 130:81349

TI Method for the preparation and assembly of intermediate products in the production of epothilones

PA Schering A.-G., Germany

PATENT NO. KIND DATE

PI DE 19726627.. A1 19981224

GI

* STRUCTURE DIAGRAM TOO LARGE FOR DISPLAY - AVAILABLE VIA OFFLINE PRINT *

AB The prepn. of epothilone intermediates I [R1 = H, C1-6-alkyl, CH₂Ph; X = OH, halogen, SO₂Ph, SO₂B, A; R2 = H, Me; N = C1-4-alkyl, C1-4-perfluoroalkyl; n = 0, 1; R6 = SiR₈R₉R₁₀, (un)substituted benzyl; R7

= chelating protective group], II (Y = OH, Br, I; R3 = H, Me; R4 = chelating protective group, R5 = C1-4-alkyl), III, IV (PMB = CH₂C₆H₄OMe-4), V (PMP = C₆H₄OMe-4), VI (R8 = CH:CH₂, R9 = H; R8 = CHO, CO₂H, R9 = SiMe₂CMe₃), and (S)-3-(p-methoxybenzyloxy)-2-methylpropionaldehyde from Me (S)-3-hydroxy-2-methylpropionate are described. Thus, VI (R8 = CO₂H, R9 = SiMe₂CMe₃) was prep'd. from V via allylation with allylborane reagent - prep'd. from BrMgCH₂CH:CH₂ and diisopinocampheylboron chloride - in Et₂O, sepn. of major diastereomer, silylation with Me₃CMe₂SiO₃SCF₃ in CH₂Cl₂, ozonolysis, and oxidn. with NaClO₂ in aq. Me₃COH contg. NaH₂PO₄ and 2,3-dimethyl-2-butene.

L39 ANSWER 9 OF 23 HCAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS
 AN 1998:804132 HCAPLUS
 DN 130:33009
 TI A method of treating cancer using an antineoplastic agent-prenyl-protein transferase inhibitor combination, and compound preparation
 PA Merck & Co., Inc., USA; Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
 PATENT NO. KIND DATE

 PI WO 9854966 A1 19981210
 AU 9877957 A1 19981221
 DS W: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU,
 ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX,
 NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN,
 YU, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
 RW: GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
 FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
 GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG
 PRAI US 97-48736 19970605
 GB 98-1231 19980121
 WO 98-US8646 19980604
 AB Methods are provided for treating cancer using a combination of a compd. which is an antineoplastic agent and a compd. which is a inhibitor of prenyl-protein transferase. The methods comprise administering to a mammal, either sequentially in any order or simultaneously, amts. of therapeutic agents selected from a compd. which is an antineoplastic agent and a compd. which is an inhibitor of prenyl-protein transferase. The invention also relates to methods of prep'g. such compns.

L39 ANSWER 10 OF 23 HCAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS
 AN 1998:762086 HCAPLUS
 DN 129:343364
 TI Methods for preparation of epothilone derivatives
 PA Gesellschaft fuer Biotechnologische Forschung m.b.H. (GBF), Germany
 PATENT NO. KIND DATE

 PI DE 19821954 A1 19981119
 PRAI DE 97-19720250 19970515
 AB Methods for prep'n. of epothilone derivs. are characterized by: (a) proceeding from epothilones A, B, C or D, wherein the C(2)- and C(3)-atoms can be joined together through CH₂CH(OH) or CH:CH and wherein one provides an (un)protected OH group at the resulting bond at C(3) and C(7); (b) oxidn. at C(16) to form a keto group; (c1) exchanging the oxygen of the keto-group to a :CH₂ group using Ph₃P:CH₂; and if necessary (d1) this :CH₂ group, with the help of the compd. RCH:CH₂, is catalytically converted to a :CHR group [R = aliph. residue, (un)substituted Ph, heterocycle, esp. a pharmaceutically active residue]; or (c2) for the bond between C(16) and

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.